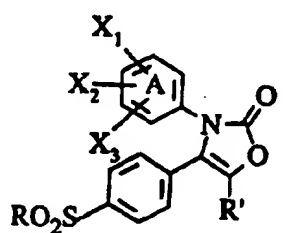




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 263/38, 413/04, A61K 31/42	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/11080 (43) Date de publication internationale: 19 mars 1998 (19.03.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01491</p> <p>(22) Date de dépôt international: 14 août 1997 (14.08.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/11188 13 septembre 1996 (13.09.96) FR</p> <p>(71) Déposant: LABORATOIRES UPSA (FR/FR); 304, avenue Docteur Jean Bru, F-47000 Agen (FR).</p> <p>(72) Inventeurs: SARTORI, Eric; 82, quai de la Loire, F-75019 Paris (FR). TEULON, Jean-Marie; 13, avenue Guilbert, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).</p> <p>(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: NOVEL 3,4-DIARYLOXAZOLONE DERIVATIVES, METHODS OF PREPARATION AND THERAPEUTIC USES THEREOF</p>		
<p>(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES 3,4-DIARYLOXAZOLONE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION, ET LEURS UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE</p>		
<div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns novel 3,4-diaryloxazolone derivatives of formula (a) and their therapeutic use in particular as medicines with anti inflammatory and pain killing properties.</p>		
<p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne les dérivés de 3,4-diaryloxazolone de formule (a) et leur utilisation en thérapeutique notamment comme médicaments à propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouveaux dérivés 3,4-diaryloxazolone, leurs procédés de préparation et leurs utilisations en thérapeutique

La présente invention concerne en tant que produits nouveaux, les dérivés 3,4-diaryloxazolone de formule générale (I).

Une des voies de biotransformation de l'acide arachidonique est la voie de la cyclooxygénase ; elle permet la transformation de l'acide arachidonique en PGG₂ puis en PGH₂. Des travaux récents sur le clonage et le séquençage de la cyclooxygénase ont permis de mettre en évidence chez plusieurs espèces et chez l'homme en particulier, deux isoenzymes la cyclooxygénase-1 (COX-1) et la cyclooxygénase 2 (COX-2). La première est une enzyme constitutive, exprimée dans la plupart des tissus, alors que la seconde qui est exprimée dans quelques tissus comme le cerveau, est inductible dans la majorité des tissus par de nombreux produits, en particulier par les cytokines et les médiateurs produits au cours de la réaction inflammatoire. Chaque enzyme joue un rôle différent et l'inhibition de COX-1 ou de COX-2 va provoquer des conséquences qui ne sont pas identiques . L'inhibition de COX-1 provoquera une diminution des prostaglandines participant à l'homéostasie ce qui peut entraîner des effets secondaires . L'inhibition de COX-2 provoquera une diminution des prostaglandines produites en situation d'inflammation. Ainsi l'inhibition sélective de COX-2 permet d'obtenir un agent antiinflammatoire bien toléré.

Les composés de l'invention permettent d'obtenir cette inhibition sélective. En conséquence, les composés en question présentent un profil pharmacologique très intéressant dans la mesure où ils sont doués de propriétés anti-inflammatoires et antalgiques tout en étant remarquablement bien tolérés notamment au niveau gastrique. Ils seront particulièrement indiqués pour le traitement des phénomènes inflammatoires et pour le traitement de la douleur.

On peut citer par exemple, leur utilisation dans le traitement de l'arthrite, notamment l'arthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite de la goutte, l'ostéoarthrite, l'arthrite juvénile, les maladies auto immunes, le lupus

érythémateux. Ils seront également indiqués pour le traitement de l'asthme bronchique, des dysménorrhées, des tendinites, des bursites, des inflammations dermatologiques telles que le psoriasis, l'eczéma, les brûlures, les dermatites. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des inflammations gastro
5 intestinales, de la maladie de Crohn, des gastrites, des colites ulcéraives, la prévention du cancer, notamment l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du Stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré.

Leurs propriétés antalgiques permettent en outre leur utilisation dans tous
10 les symptômes douloureux notamment dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires, des zones et des migraines, dans le traitement des affections rhumatismales, des douleurs d'origine cancéreuse, mais aussi à titre de traitements complémentaires dans les états infectieux et fébriles.

15 La présente invention concerne également le procédé de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique.

Certains dérivés d'oxazole sont décrits dans la littérature comme possédant des propriétés inhibitrices de la cyclooxygénase-2. On peut citer les composés décrits dans les demandes de brevet suivantes :

20 WO 94/27980 (G.D. Searle et Co.)

WO 96/19462 (Japan Tobacco)

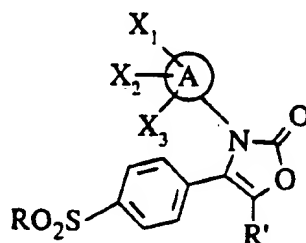
WO 96/19463 (Japan Tobacco)

D'une façon générale, les composés décrits dans ces documents sont des cycles oxazoles substitués en position-2 essentiellement par des chaînes alkyles, alkyles fonctionnalisées ou cycliques et possédant des cycles en position 4 et 5,
25 c'est à dire sur des atomes de carbone du cycle oxazole.

Or, la demanderesse a découvert, de façon surprenante, que des dérivés d'oxazole très différents des composés décrits car possédant d'une part une fonction oxo en position -2, c'est à dire des oxazolones et d'autre part, un cycle
30 aromatique en position -3, c'est à dire non pas sur un atome de carbone mais sur

l'atome d'azote du cycle oxazole et enfin un alkyl sulfonyl phényl ou un benzène sulfonamide en position -4, ont des propriétés inhibitrices sélectives de la cyclooxygénases-2 remarquables.

Ces dérivés 3,4-diaryloxazolone sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement $-NH_2$

A représente :

- un cycle phényle
- un cycle pyridine

R' représente :

- l'atome d'hydrogène
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

X_1 , X_2 et X_3 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène
- un atome d'halogène
- un radical trifluorométhyle
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un radical S-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

- un groupement $-NR_1R_2$, R_1 et R_2 représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un groupement $-NO_2$
- un groupement $-CN$
- 5 - un groupement $-COOR_3$, R_3 étant l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes
- un groupement $-NH-CO-R_3$, R_3 ayant la même signification que ci-dessus,
- un groupement $\text{---}NH-\underset{\underset{Z}{\parallel}}{C}-NH-R_3$, R_3 ayant la même signification que ci-
- 10 dessus et Z étant l'atome de soufre ou l'atome d'oxygène
- un cycle phényle
- ou encore deux d'entre eux peuvent former ensemble un groupement méthylène dioxy.

Dans la description et les revendications, on entend par alkyle inférieur une

15 chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un radical alkyle inférieur est par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

On entend par halogène un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor.

Avantageusement, dans le cadre de la présente invention, on utilisera un

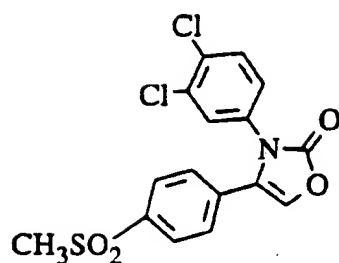
20 composé de formule (I) dans laquelle, l'une au moins des conditions suivantes est réalisée :

- R représente un radical méthyle ou un groupement $-NH_2$
- A représente un noyau phényle,
- X_1 représente l'atome de fluor, l'atome de chlore, un radical méthyle,
- 25 - X_2 représente l'atome d'hydrogène ou l'atome de chlore,
- X_3 représente l'atome d'hydrogène,
- R' représente l'atome d'hydrogène

Les composés de l'invention particulièrement préférés sont les composés suivants :

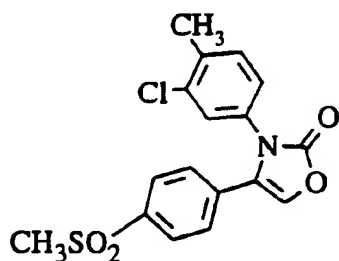
30 3-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3H-oxazol-2-one

5



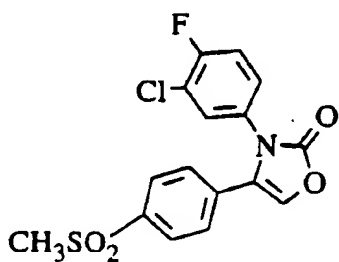
3-(3-chloro-4-méthylphényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3H-oxazol-2-one

10



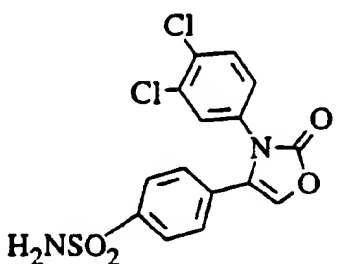
3-(3-chloro-4-fluorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3H-oxazol-2-one

15



4-[3-(3,4-dichlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-oxazol-4-yl]-benzènesulfonamide

20

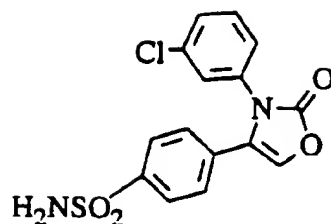


25

30

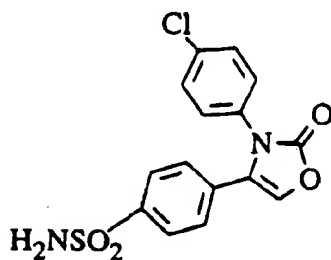
4-[3-(3-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-oxazol-4-yl]-benzènesulfonamide

5



4-[3-(4-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-oxazol-4-yl]-benzènesulfonamide

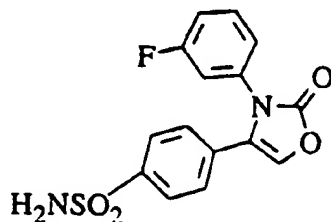
10



15

4-[3-(3-fluorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-oxazol-4-yl]-benzènesulfonamide

20

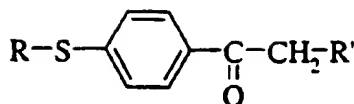


25

Les composés de l'invention de formule (I) peuvent être obtenus de la façon suivante :

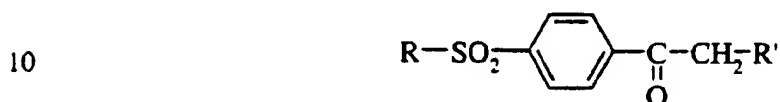
- dans le cas des composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, on réalisera l'oxydation d'une 1-(4-alkylthiophényl)-1-alcanone de formule :

30



dans laquelle R et R' représentent un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, R' pouvant également être l'atome d'hydrogène,

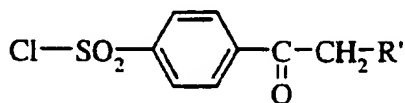
- 5 à l'aide d'un peracide, comme par exemple l'acide métachloroperbenzoïque dans le dichlorométhane, ou d'agent oxydant comme l'oxone dans un mélange acétone-eau ou encore le perborate de sodium dans l'acide acétique pour obtenir les 1-(4-alkyl sulfonylphényl)-1-alcanone de formule (II) :



formule (II)

dans laquelle R et R' représentent un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, R' pouvant également être l'atome d'hydrogène,

- 15 - dans le cas des composés de formule (I) dans laquelle R représente un groupement NH_2 , on préparera un 4-alkyle benzènesulfonyl chlorure de formule (II')



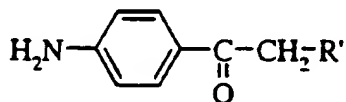
20

formule (II')

dans laquelle R' est un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou l'atome d'hydrogène,

par diazotation d'une 1-(4-aminophényl)-1-alcanone de formule :

25

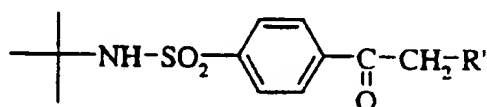


dans laquelle R' est un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou l'atome d'hydrogène,

30

à l'aide du nitrite de sodium en milieu acide chlorhydrique suivi du traitement du diazo obtenu par une solution de chlorure cuivrique dans l'acide acétique saturé de dioxyde de soufre,

puis on fera réagir le 4-alkylbenzènesulfonyl chlorure de formule (II') avec la
 5 terbutylamine dans un solvant comme l'éthanol, pour obtenir le composé de
 formule (II'')



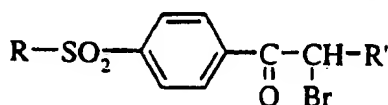
10

formule (II'')

dans laquelle R' est un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou l'atome d'hydrogène.

La bromation, à l'aide du brome dans l'acide acétique par exemple, des dérivés cétoniques de formule (II) conduira aux bromo cétones de formule (III)

15



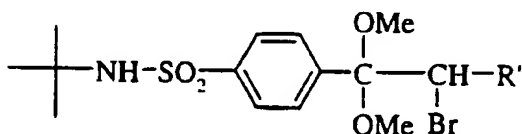
formule (III)

20

dans laquelle R et R' représentent un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, R' pouvant être également l'atome d'hydrogène.

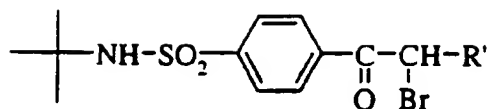
La bromation, par exemple à l'aide du brome dans le méthanol en catalysant par du peroxyde de benzoyle sous éclairage ultra violet, des composés de formule (II'') conduira aux composés de formule

25



30

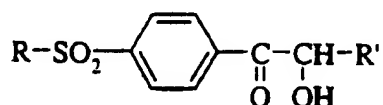
dans laquelle R' est un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou l'atome d'hydrogène qui, par traitement à l'acide trifluoroacétique dilué dans le dichlorométhane, conduiront aux bromocétones de formule (III')



formule (III')

5 dans laquelle R' est un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou l'atome d'hydrogène.

L'action du formate de potassium ou du sodium par chauffage dans un solvant comme le méthanol, l'éthanol, un mélange méthanol-acétone ou le diméthylformamide par exemple sur les bromocétones de formule (III) ou de
10 formule (III') permettra d'obtenir les hydroxycétones de formule (IV)



formule (IV)

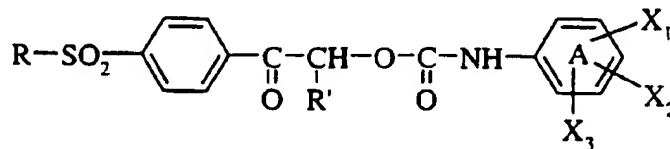
15 dans laquelle R et R' représentent un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, R pouvant également représenter le groupement NH--- et R' l'atome d'hydrogène.

Par l'action d'un isocyanate de formule :



20 dans laquelle A, X₁, X₂ et X₃ sont définis selon les termes de la formule (I) sur les dérivés de formule (IV), on obtiendra les uréthanes de formule (V) :

25

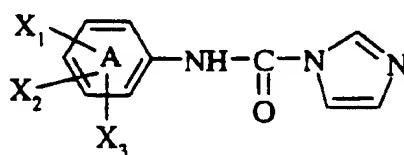


30

formule (V)

dans laquelle, R', A, X₁, X₂ et X₃ sont tels que définis pour la formule (I) et R représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou le groupement NH-

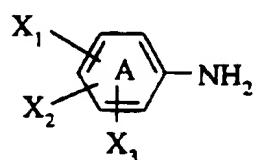
Une autre voie de préparation des dérivés de formule (V) consiste à faire réagir les hydroxycétone de formule (IV) avec un dérivé de l'imidazole-1-carboxamide de



formule (VI)

dans laquelle A, X₁, X₂ et X₃ sont définis comme ci-dessus.

lesquels composés de formule (VI) sont eux-mêmes obtenus par action d'une aniline de formule



dans laquelle A, X₁, X₂ et X₃ sont définis comme ci-dessus sur le carbonyldiimidazole dans le dichlorométhane.

La cyclisation des dérivés de formule (V) au reflux de l'acide trifluoroacétique conduit aux dérivés de formule (I).

Dans le cas où dans la formule (V) R représente le groupement NH-, l'acide trifluoroacétique permet, en plus de la cyclisation, le départ du radical tertiaire et la formation des composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement NH₂.

Certains dérivés de formule (I) dans laquelle X₁, X₂ ou X₃ représente un groupement NH-CO-R₁, NH-C(=Z)-NHR₂, dans lesquels R₁ représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone et Z l'atome d'oxygène ou de soufre, seront préparés à partir des dérivés de formule (I) dans

laquelle X_1 , X_2 ou X_3 représente un groupement NH_2 , soit par action d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide R_3COOH , soit par action d'un isocyanate ou d'un thioisocyanate de formule $R_3-N=C=Z$ selon des méthodes classiques connues de l'homme de l'art. Les dérivés de formule (I) dans laquelle X_1 , X_2 ou X_3 représente un groupement NH_2 sont eux-mêmes obtenus par hydrogénation catalytique, en présence de nickel de Raney par exemple, des dérivés de formule (I) dans laquelle X_1 , X_2 ou X_3 représente un groupement nitro.

On peut noter enfin que dans les composés de formule (V) dans laquelle R représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, la cyclisation en dérivés oxazolone a été également réalisée par chauffage dans le diméthoxyéthane ou encore dans un acide tel que l'acide acétique ou l'acide propionique.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus sont des inhibiteurs de cyclooxygénase-2 et sont doués d'une très bonne activité anti-inflammatoire et analgésique associée à une excellente tolérance en particulier gastrique.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus.

Ainsi, l'invention couvre également une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que précédemment défini incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale, par voie transdermique, par voie oculaire, par voie nasale ou par voie auriculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les systèmes transdermiques, les collyres, les aérosols et sprays et les gouttes auriculaires. Elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif, constitué par une quantité

pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) défini comme ci-dessus peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) précitée incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

Selon un mode de réalisation, on prépare une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les différentes inflammations et la douleur.

L'invention couvre également une composition pharmaceutique utile dans la prévention du cancer, en particulier l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du Stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré.

Selon une variante de réalisation, on prépare une composition formulée sous forme de gélules ou de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg. On pourra également utiliser des formulations sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels, des préparations en aérosols, des préparations transdermiques ou des emplâtres.

L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) telle que précédemment définie. Selon une variante de réalisation de ce procédé de

traitement, le composé de formule (I), soit seul, soit en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, est formulé en gélules ou en comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg pour l'administration par voie orale, ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg ou encore sous
5 forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels ou de préparations en aérosols.

Ce procédé permet notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur.

En thérapeutique humaine et animale, les composés de formule (I) peuvent être administrés seuls ou en association avec un excipient physiologiquement acceptable sous forme quelconque, en particulier par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés ou par voie parentérale sous forme de soluté injectable.
10 D'autres formes d'administration comme suppositoires, pommades, crèmes, gels ou des préparations en aérosols peuvent être envisagées.

Comme il ressortira clairement des essais de pharmacologie donnés en fin de description, les composés selon l'invention peuvent être administrés en thérapeutique humaine dans les indications précitées par voie orale sous forme de comprimés ou gélules dosés de 1 mg à 1000 mg ou par voie parentérale sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.
15

En thérapeutique animale la dose journalière utilisable se situe entre 0,1 mg et 100 mg par kg.
20

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.
25

Exemple 1 : (4-méthanesulfonylphényl)-éthanone

Formule (II) : $R = CH_3$, $R' = H$

5 Une solution de 1036 g d'oxone et de 11.7 g d'EDTA (Ethylène diamine tétraacétique acide) dissous dans 3.8 l d'eau est ajoutée goutte à goutte à une solution de (4-méthylthiophényl)éthanone (préparé selon J. Am. Chem. Soc. 1952 p. 5475) dans 1 l d'acétone et 1.1 l d'eau, la température étant maintenue inférieure à 32°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 h après la fin de l'addition, puis 550 g de métabisulfite de sodium sont ajoutés par portions. Le
10 mélange réactionnel est ensuite filtré, le solide obtenu est repris dans l'eau, séché à l'étuve et recristallisé dans l'éthanol.

Rendement 165 g, 78 %, point de fusion : 128°C.

15 **Exemple 2 : 4-acétyl benzènesulfonyl chlorure**

Formule (II') : $R' = H$

100 g de para-amino acétophénone sont dissous dans 124 ml d'acide
20 chlorhydrique concentré et le mélange est refroidi à 0°C. On ajoute alors une solution de 55.2 g de nitrite de sodium dans 90 ml d'eau en maintenant la température à 0°C. Après 1 h d'agitation, la solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution de 23 g de chlorure cuivrique dans 600 ml d'acide acétique glacial saturé de dioxyde de soufre. Après agitation pendant 1 h à température
25 ambiante, le mélange réactionnel est versé dans 2 l de mélange glace-eau, puis essoré. Le solide orangé obtenu est lavé à l'eau, puis au pentane.

Rendement 136 g, 84 %, point de fusion : 186°C.

Exemple 3 : 4-acétyl-N-tert-butylbenzenesulfonamideFormule (II'') : $R' = H$

5 136 g du produit de l'exemple 2 sont ajoutés par portions à 196 ml de tert-butylamine dans 1.4 l d'éthanol absolu. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 h à température ambiante, puis versé dans l'eau. Le solide obtenu est dissous dans du dichlorométhane, séché sur sulfate de magnésium, puis le dichlorométhane est évaporé.

10 Rendement 77.4 g, 45 %, point de fusion 106°C.

Exemple 4 : 2-bromo-1-(4-méthanesulfonylphényl)-éthanoneFormule (III) : $R = CH_3$, $R' = H$

15

 38.5 ml de brome dissous dans 110 ml d'acide acétique sont ajoutés goutte à goutte sur une suspension de 159 g du produit de l'exemple 1 dans 1.6 l d'acide acétique et 1.6 ml d'acide chlorhydrique, puis le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante. Le précipité obtenu est filtré, rincé à l'eau puis dissous dans du dichlorométhane et séché sur sulfate de magnésium. Le dichlorométhane est évaporé, le résidu repris dans le pentane et filtré pour donner 100 g du produit attendu. Un second jet est obtenu en versant sur un mélange glace/eau le filtrat du mélange réactionnel, puis en filtrant et en traitant le précipité comme précédemment. Les deux jets sont ensuite réunis et recristallisés dans l'acide acétique.

25

 Rendement 143 g, 64 %, point de fusion 130°C.

30

Exemple 5 : 4-(2-bromo-1,1-diméthoxyéthyl)-N-tert-butyl benzene sulfonamide

77.4 g du produit de l'exemple 3 sont dissous dans 800 ml de méthanol,
5 puis l'on ajoute 1.5 g de peroxyde de benzoyle et 14.6 ml de brome. Le mélange est agité pendant 18 h sous éclairage U.V. à température ambiante, puis essoré. Le filtrat est lavé par du méthanol puis par du pentane pour donner un solide blanc.
Rendement 81 g, 70 %, point de fusion 162°C.

10 **Exemple 6 : 4-bromoacétyl-N-tert-butyl benzenesulfonamide**

Formule (III') : $R' = H$

81 g du produit de l'exemple 5 dissous dans 420 ml de dichlorométhane
15 sont versés goutte à goutte dans un mélange de 210 ml d'eau et 210 ml d'acide trifluoroacétique maintenu à 0°C. A la fin de l'addition, on laisse remonter la température à l'ambiante et l'on agite pendant 18 h. La phase organique est récupérée, lavée par l'eau jusqu'à obtenir un pH neutre, puis séchée et évaporée pour donner un solide blanc cassé.

20 Rendement 65.9 g, 93 %, point de fusion 108°C.

Exemple 7 : 2-hydroxy-1-(4-méthanesulfonylphényl)-éthanone

Formule (IV) : $R = CH_3$, $R' = H$

25

43 g du produit de l'exemple 4 sont dissous dans une solution de 66.4 g de formate de sodium dans 430 ml d'éthanol à 85 %. On chauffe au reflux pendant 45 minutes, puis le milieu réactionnel est concentré par évaporation. Le résidu est repris dans du dichlorométhane avec un peu d'éthanol, puis lavé par l'eau et par

30

l'eau salée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée pour donner un solide blanc.

Rendement 17.2 g, 52 %, point de fusion 130°C.

5 **Exemple 8 : N-tert-butyl-4-hydroxyacetyl benzenesulfonamide**

Formule (IV) : $R = \text{NH-C}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{H}$

10 35.9 g du produit de l'exemple 6 sont dissous dans une solution de 46 g de formate de sodium dans 360 ml d'éthanol à 85 %. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 45 minutes, concentré par évaporation puis repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau salée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée et le résidu cristallise dans l'éther pour donner un solide blanc cassé.

15 Rendement 17,6 g; 61 %, point de fusion 134°C.

Exemple 9 : 4-fluorophénylcarbamique acide, 2-(4-méthanesulfonylphényl)-2-oxo-éthyl ester

20 Formule (V) : $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$, $A = \text{phényl}$, $X_1 = 4\text{-F}$, $X_2 = X_3 = \text{H}$

25 27 g du produit de l'exemple 7 et 19.7 g de 4-fluorophényl isocyanate sont dissous dans 500 ml de tétrahydrofurane anhydre et l'on ajoute une dizaine de gouttes de pyridine. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 h. Le solvant est évaporé et le résidu repris dans l'isopropanol pour donner un solide blanc.

Rendement 26.4 g, 59 %, point de fusion 120°C.

Les produits des exemples 10 à 54 de formule (V) ont été obtenus selon le mode opératoire de l'exemple 9, par réaction du produit de l'exemple 7 ou du

produit de l'exemple 8 avec un isocyanate ou un dérivé de l'imidazole-1-carboxamide (formule (VI)).

Formule (V) dans laquelle R' représente l'atome d'hydrogène et A un cycle phényle, sauf indication contraire.

5

10

15

20

25

30

Exemple	R	X ₁	X ₂	X ₃	Rdt	Pf
10	CH ₃	H	H	H	90 %	175°C
11	CH ₃	4-Cl	H	H	67 %	225°C
12	CH ₃	3-CH ₃	H	H	85 %	huile
13	CH ₃	3-Cl	H	H	77 %	186°C
14	CH ₃	3-Cl	4-Cl	H	65 %	209°C
15	CH ₃	3-F	H	H	64 %	163°C
16	CH ₃	4-CH ₃	H	H	100 %	huile
17	CH ₃	2-CF ₃	H	H	100 %	brut
18	CH ₃	4-CF ₃	H	H	100 %	brut
19	CH ₃	2-Cl	H	H	100 %	brut
20	CH ₃	2-CH ₃	H	H	100 %	huile
21	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	100 %	huile
22	CH ₃	3-CF ₃	H	H	100 %	huile
23	CH ₃	3-Cl	4-CH ₃	H	60 %	huile
24	CH ₃	3-OCH ₃	H	H	63 %	155°C
25	CH ₃	2-F	5-F	H	74 %	160°C
26	CH ₃	2-F	4-F	H	56 %	185°C
27	CH ₃	4-F	3-Cl	H	56 %	208°C
28	CH ₃	3-N(CH ₃) ₂	H	H	48 %	brut
29	CH ₃	4-N(CH ₃) ₂	H	H	49 %	brut
30	CH ₃	3-NO ₂	H	H	61 %	274°C
31	CH ₃	4-NO ₂	H	H	82 %	240°C

Exemple	R ₁	X ₁	X ₂	X ₃	Rdt	Pf
32	CH ₃	4-OCH ₃	3-Cl	H	26 %	brut
33	CH ₃	4-Br	H	H	68 %	234°C
5 34	CH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	53 %	brut
35	CH ₃	3-Cl	4-Cl	5-Cl	43 %	235°C
36	CH ₃	3-Br	H	H	57 %	202°C
37	NHtBu	3-Cl	H	H	25 %	167°C
38	CH ₃	3-F	4-F	H	47 %	216°C
10 39	NHtBu	4-Cl	H	H	37 %	189°C
40	CH ₃	4-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	28 %	brut
41	NHtBu	4-F	H	H	57 %	118°C
42	CH ₃	4-I	H	H	32 %	230°C
43	CH ₃	4-CO ₂ Et	H	H	53 %	192°C
15 44	CH ₃	3,4-OCH ₂ -O		H	62 %	185°C
45	NHtBu	3-F	H	H	80 %	158°C
46	CH ₃	3-Cl	4-N(CH ₃) ₂	H	36 %	185°C
47	CH ₃	4-phényl	H	H	46 %	impur
48	NHtBu	4-CH ₃	H	H	58 %	170°C
20 49	CH ₃	4-CH-(CH ₃) ₂	H	H	52 %	178°C
50	CH ₃	4-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	H	53 %	164°C
51	CH ₃	4-C = N	H	H	55 %	238°C
52	CH ₃	4-Br	3-Cl	H	41 %	173°C
53	CH ₃	4-SCH ₃	H	H	63 %	159°C
25 54	CH ₃	A = 3-pyridyl-			59 %	brut

Exemple 55 : 1H-Imidazole-1-carboxamide, N-(3-chloro-4-fluorophényl)Formule (VI) : A = phényl, X₁ = 4-F, X₂ = 3-Cl

5 20 g de 3-chloro-4-fluoroaniline sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 24.5 g de carbonyldiimidazole dans 200 ml de dichlorométhane. Après agitation 24 h à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé. L'huile obtenue est reprise dans le tert-butyl éther pour donner des cristaux blancs.

10 Rendement 14.2 g, 42 %, point de fusion 136°C.

Les produits de formule (VI) des exemples 56 à 67 où A représente un cycle phényle sauf indication contraire et de l'exemple 68 où A représente un cycle pyridine, sont obtenus selon le mode opératoire de l'exemple 55.

15

Exemple	X ₁	X ₂	X ₃	Rdt	Pf
56	3-N(CH ₃) ₂	H	H	49 %	140°C
57	4-N(CH ₃) ₂	H	H	34 %	148°C
58	3-Cl	4-OCH ₃	H	41 %	brut
20 59	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	87 %	162°C
60	3-Cl	4-Cl	5-Cl	77 %	brut
61	4-I	H	H	100 %	150°C
62	3,4-O-CH ₂ -O		H	51 %	134°C
63	4-phényl	H	H	47 %	170°C
25 64	-O-(CH ₂) ₄ -CH ₃	H	H	79 %	93°C
65	4-C=N	H	H	28 %	210°C
66	3-Cl	4-Br	H	94%	brut
67	3-Cl	4-N(CH ₃) ₂	H	40 %	100°C
68	A = 3-pyridyl				145°C

30

**Exemple 69 : 3-(4-fluorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3H-oxazol
-2-one**

Formule (I) : $R = CH_3$, $R' = H$, $A = \text{phényl}$, $X_1 = 4-F$, $X_2 = X_3 = H$

5

26.4 g du produit de l'exemple 9 sont dissous dans 260 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est chauffé 2 h à reflux, puis filtré et évaporé. L'huile obtenue est reprise dans du dichlorométhane, lavée à l'eau puis au bicarbonate, puis passée sur du noir de carbone et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation, l'huile obtenue est cristallisée dans l'isopropanol et le solide obtenu est lavé par le méthanol à chaud pour donner un solide blanc.

10

Rendement 14.9 g, 68 %, point de fusion 165°C.

Les produits des exemples 70 à 115, de formule (I) ont été obtenus selon le mode opératoire de l'exemple 69.

15

Formule (I) dans laquelle R' représente l'atome d'hydrogène et A un cycle phényle sauf indication contraire.

20

Exemple	R	X_1	X_2	X_3	Rdt	Pf
70	CH_3	H	H	H	32 %	193°C
71	CH_3	4-Cl	H	H	71 %	204°C
72	CH_3	3- CH_3	H	H	17 %	187°C
73	CH_3	3-Cl	H	H	80 %	171°C
25 74	CH_3	3-Cl	4-Cl	H	84 %	193°C
75	CH_3	3-F	H	H	64 %	147°C
76	CH_3	4- CH_3	H	H	33 %	204°C
77	CH_3	2- CF_3	H	H	11 %	187°C
78	CH_3	4- CF_3	H	H	12 %	198°C
30 79	CH_3	2-Cl	H	H	37 %	162°C

5

10

15

20

25

30

Exemple	R	X ₁	X ₂	X ₃	Rdt	Pf
80	CH ₃	2-CH ₃	H	H	9 %	189°C
81	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	15 %	161°C
82	CH ₃	3-CF ₃	H	H	11 %	153°C
83	CH ₃	3-Cl	4-CH ₃	H	18 %	165°C
84	CH ₃	3-OCH ₃	H	H	75 %	171°C
85	CH ₃	2-F	5-F	H	73 %	144°C
86	CH ₃	4-F	3-Cl	H	71 %	171°C
87	CH ₃	3-N(CH ₃) ₂	H	H	67 %	148°C
88	CH ₃	4-(N(CH ₃) ₂)	H	H	73 %	198°C
89	CH ₃	3-NO ₂	H	H	47 %	210°C
90	CH ₃	4-NO ₂	H	H	63 %	236°C
91	NH ₂	3-Cl	4-Cl	H	43 %	100°C
92	CH ₃	3-Cl	4-OCH ₃	H	71 %	181°C
93	CH ₃	4-Br	H	H	71 %	213°C
94	CH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	68 %	208°C
95	CH ₃	3-Cl	4-Cl	5-Cl	65 %	235°C
96	CH ₃	3-Br	H	H	86 %	179°C
97	NH ₂	3-Cl	H	H	38 %	170°C
98	CH ₃	3-F	4-F	H	63 %	175°C
99	NH ₂	4-Cl	H	H	39 %	199°C
100	CH ₃	4-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	80 %	226°C
101	NH ₂	4-F	H	H	36 %	223°C
102	CH ₃	4-I	H	H	68 %	208°C
103	CH ₃	4-CO ₂ Et	H	H	79 %	148°C
104	CH ₃	3,4-OCH ₂ -O		H	59 %	213°C
105	NH ₂	3-F	H	H	30 %	163°C
106	CH ₃	4-N(CH ₃) ₂	3-Cl	H	49 %	162°C

Exemple	R	X ₁	X ₂	X ₃	Rdt	Pf
107	CH ₃	4-phényl	H	H	73 %	193°C
108	NH ₂	4-CH ₃	H	H	25 %	221°C
109	CH ₃	4-CH(CH ₃) ₂	H	H	60 %	170°C
110	CH ₃	4-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	H	42 %	135°C
111	CH ₃	4-C≡N	H	H	56 %	242°C
112	CH ₃	3-Cl	4-Br	H	66 %	177°C
113	CH ₃	4-SCH ₃	H	H	22 %	210°C
114	CH ₃	A = 3-pyridyl		H	17 %	189°C
115	CH ₃	2-F	4-F	H	64 %	149°C

Exemple 116 : 1-(4-méthanesulfonylphényl)-propan-1-one

Formule (II) : R = CH₃, R' = CH₃

Le produit de l'exemple 116 est obtenu par oxydation de 1-(4-méthylthiophényl)-2-propanone (Il farmaco, 1974, p.73) selon le mode opératoire de l'exemple 1.

Rendement 89 %, point de fusion 111°C.

Exemple 117 : 2-bromo-1-(4-méthanesulfonylphényl)-propan-1-one

Formule (III) : R = CH₃, R' = CH₃

Le produit de l'exemple 117 est obtenu par bromation du produit de l'exemple 116 selon le mode opératoire de l'exemple 4.

Rendement 100 %, point de fusion 113°C.

Exemple 118 : 2-hydroxy-1-(4-méthanesulfonylphényl)-propan-1-one

Formule (IV) : $R = CH_3$, $R' = CH_3$

5 Le produit de l'exemple 118 est obtenu par action du formate de sodium sur le produit de l'exemple 117 selon le mode opératoire de l'exemple 7.

Rendement 70 %, point de fusion 86°C.

10 **Exemple 119 : (4-fluorophényl)-carbamique acide, 2-(4-méthanesulfonylphényl)-1-méthyl-2-oxo-éthyl ester**

Formule (V) : $R = CH_3$, $R' = CH_3$, A = phényl, $X_1 = 4-F$,

$X_2 = X_3 = H$

15 Le produit de l'exemple 119 est obtenu à partir du produit de l'exemple 118 selon le mode opératoire de l'exemple 9.

Rendement 48 %, point de fusion 196°C.

20 **Exemple 120 : 3-(4-fluorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-5-méthyl-3H-oxazol-2-one**

Formule (I) : $R = CH_3$, $R' = CH_3$, A = phényl, $X_1 = 4-F$,

$X_2 = X_3 = H$

25 Le produit de l'exemple 119 est cyclisé dans l'acide trifluoroacétique selon le mode opératoire de l'exemple 69.

Rendement 70 %, point de fusion 204°C.

Exemple 121 : 3,4-dichlorophénylcarbamique acide 2-(4-méthanesulfonylphényl)-1-méthyl-2-oxo éthyl ester

Formule (V) : $R = CH_3$, $R' = CH_3$, $A = \text{phényl}$, $X_1 = 3\text{-Cl}$,
 $X_2 = 4\text{-Cl}$, $X_3 = H$

Le produit de l'exemple 121 est obtenu par action du 3,4-dichlorophényl isocyanate sur le produit de l'exemple 118 selon le mode opératoire de l'exemple 9.

Rendement 100 %, non cristallisé.

Exemple 122 : 3-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-5-méthyl-3H-oxazol-2-one

Formule (I) : $R = CH_3$, $R' = CH_3$, $A = \text{phényl}$, $X_1 = 3\text{-Cl}$,
 $X_2 = 4\text{-Cl}$, $X_3 = H$

Le produit de l'exemple 122 est obtenu par cyclisation du produit de l'exemple 121 selon le mode opératoire de l'exemple 69.

Rendement 62 %, point de fusion 213°C.

Exemple 123 : 3-(4-aminophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3H-oxazol-2-one

Formule (I) : $R = CH_3$, $R' = H$, $A = \text{phényl}$, $X_1 = 4\text{-NH}_2$,
 $X_2 = X_3 = H$

4.9 g du produit de l'exemple 90 sont dissous dans 120 ml de diméthyl formamide et l'on ajoute une quantité catalytique de nickel de Raney. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous de l'hydrogène à pression atmosphérique jusqu'à absorption de la quantité théorique, puis le diméthyl

formamide est évaporé, le résidu repris dans le dichlorométhane et extrait par une solution diluée d'acide chlorhydrique. La phase acide est basifiée par une solution de soude diluée et extraite par le dichlorométhane. Après évaporation, le résidu est cristallisé dans l'isopropanol.

5 Rendement 61 %, point de fusion 274°C.

Exemple 124 : 3-(3-aminophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3H-oxazol-2-one

10 Formule (I) : $R = CH_3$, $R' = H$, $A = \text{phényl}$, $X_1 = 3-NH_2$,
 $X_2 = X_3 = H$

Le produit de l'exemple 124 est obtenu par hydrogénation du produit de l'exemple 89 selon le mode opératoire de l'exemple 123.

15 Rendement 43 %, point de fusion 210°C.

Exemple 125 : N-{4-[4-(4-méthanesulfonylphényl)-2-oxo-oxazol-3-yl]-phényl}-acétamide

20 Formule (I) : $R = CH_3$, $R' = H$, $A = \text{phényl}$, $X_1 = 4-NH-CO-CH_3$,
 $X_2 = X_3 = H$

2.4 g du produit de l'exemple 123 sont dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre et 1.04 ml de triéthylamine, puis l'on ajoute goutte à goutte 0.75 ml de chlorure d'acétyle. Après agitation 24 h à température ambiante, le tétrahydrofurane est évaporé et le résidu repris dans l'eau, cristallise et est lavé par l'éthanol puis l'acétone.

Rendement 2.16 g, 80 %, point de fusion 261°C.

30

**Exemple 126 : 1-{4-[4-(4-méthanesulfonylphényl)-2-oxo-oxazol-3-yl]-phényl}
-3-méthyl thiourée**

Formule (I) : $R = CH_3$, $R' = H$, $A = \text{phényl}$, $X_1 = 4\text{-NH-CS-NH-CH}_3$,
 $X_2 = X_3 = H$

5

2.4 g du produit de l'exemple 123 sont dissous dans 50 ml d'acétonitrile
et 10 ml de diméthylformamide anhydre et 1.7 ml d'isothiocyanate de méthyle. Le
mélange réactionnel est chauffé à reflux jusqu'à ce que la réaction soit complète.
10 puis concentré et le résidu est repris dans l'acide chlorhydrique dilué, et extrait par
le dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis
éaporée et le solide réactionnel est cristallisé dans l'isopropanol.

Rendement 1.1 g, 38 %, point de fusion 213°C.

15

20

25

30

PHARMACOLOGIE

5 L'activité anti-inflammatoire des composés des exemples a été évaluée selon la méthode de l'oedème à la carragénine et l'activité antalgique selon la méthode de l'arthrite au kaolin.

Méthodes

10 **Activité anti-inflammatoire :**

L'activité anti-inflammatoire est évaluée chez le rat par le test de l'oedème à la carragénine. Le produit est administré par voie orale à raison de 2,5 ml/100 g (n = 6 animaux par dose) 2 h 30 après une surcharge hydrique par voie orale (2,5 ml/100 g), une heure après l'administration du produit, l'oedème est induit par
15 injection sous-cutanée plantaire d'une solution aqueuse de carragénine à 2 % . Les résultats sont exprimés sous forme de DI_{50} , dose en mg/kg, calculée par régression linéaire, induisant 50 % de la diminution maximale du volume de l'oedème obtenue pour chaque produit testé.

20 **Activité analgésique :**

L'activité analgésique est évaluée chez le rat par le test de l'arthrite au kaolin. Trente minutes après administration intra articulaire d'une suspension aqueuse de kaolin à 10 %, le produit est administré par voie orale à raison de 1 ml/100 g (n = 10 animaux par dose). Les résultats sont exprimés sous forme de
25 DE_{50} , dose en mg/kg induisant 50 % de diminution des cotations maximales obtenues dans le lot contrôle, calculée par régression linéaire.

5

10

15

20

25

Exemple	Activité anti-inflammatoire DI ₅₀ (mg/kg)	Activité analgésique DE ₅₀ (mg/kg)
69	2.2	4.8
70	2.3	4.6
71	6.2	26.6
73	3.0	3.5
74	4.7	11.2
75	3.9	6.9
76	nt	35.9
78	nt	49.7
79	nt	15.3
80	5.7	nt
86	2.5	4.1
87	17.9	nt
88	5.9	7.3
91	2.2	1.1
93	2.9	12.7
96	2.3	nt
97	4.9	3.5
99	1.4	1.3
101	3.3	2.1
105	7.2	< 10

nt = non testé

30

Inhibition des activités enzymatiques COX-1 et COX-2

- La molécule étudiée est préincubée pendant 10 minutes à 25°C avec 2U de COX-1 (enzyme purifiée de vésicules séminales de bélier) ou 1U de COX-2 (enzyme purifiée de placenta de mouton). L'acide arachidonique (6 μ M pour la COX-1, 4 μ M pour la COX-2) est ajouté dans le milieu réactionnel et une incubation de 5 minutes à 25°C est réalisée. Au terme de l'incubation, la réaction enzymatique est arrêtée par un ajout de HCl 1N et la PGE2 produite est dosée par EIA.
- Les résultats sont exprimés sous forme de CI_{50} , concentration en μ M correspondant à 50 % de l'inhibition de l'activité enzymatique maximale sur la COX-1 et sur la COX-2 (n = 1 à 4 déterminations).

Exemple	Inhibition de la COX-2 CI_{50} (μ M)	Inhibition de la COX-1 CI_{50} (μ M)	Sélectivité Rapport COX-1/COX-2
69	0.706	> 600	> 850
70	1.203	> 600	> 498
71	0.436	> 100	> 229
72	0.517	> 100	> 193
73	0.439	227	517
74	0.165	116.5	706
75	1.326	> 600	> 452
76	0.842	> 100	> 118
78	0.870	> 100	> 115
79	2.58	> 100	> 39
80	2.76	> 100	> 36
81	1.545	> 100	> 65

Exemple	Inhibition de la COX-2 CI ₅₀ (μM)	Inhibition de la COX-1 CI ₅₀ (μM)	Sélectivité Rapport COX-1/COX-2
83	0.282	> 300	> 845
86	0.366	> 300	> 819
88	1.39	100	72
89	1.28	> 100	> 78
91	0.083	5.72	69
92	0.641	> 600	> 936
93	0.481	> 100	208
97	0.197	51.2	260
99	0.103	15.2	148
101	0.298	53	178
102	0.493	300	609
105	0.269	315	1170
108	0.29	64	221
112	0.162	34	210
115	1.00	> 100	> 100
122	0.36	194	539

TOLERANCE

Tolérance gastrique :

L'étude de la tolérance gastrique est réalisée chez le rat Charles River de souche CD pesant de 110 à 150 g. Les animaux sont soumis à une diète hydrique 24 h avant l'administration du produit ou du véhicule seul par voie orale à raison de 1 ml/100 g (n = 6 animaux par dose). Six heures après l'administration, les animaux sont sacrifiés, les estomacs sont prélevés et ouverts selon la grande

courbure. Le nombre de points et sillons hémorragiques par estomac identifiés macroscopiquement permet d'établir un index d'ulcération (0 : pas de lésion, 1 : 1 à 2 lésions, 2 : 3 à 4 lésions, 3 : 5 à 8 lésions, 4 : 9 à 16 lésions, 5 : plus de 17 lésions) et d'estimer la dose ulcérogène 50 % (DU_{50} = dose exprimée en mg/kg induisant 4 à 5 lésions).

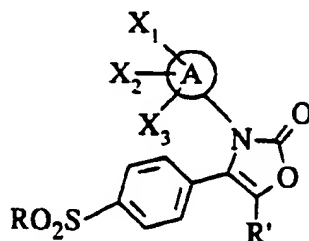
Exemple	DU_{50} (limite de confiance) mg/kg
69	> 300
73	> 1000
74	> 1000
75	> 1000
86	> 1000
indométhacine	8.3 (5.8-11.8)

TOXICOLOGIE

Les premières études de toxicologie réalisées montrent que les produits des exemples n'induisent aucun effet délétère après absorption orale chez le rat de doses pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg.

REVENDICATIONS

1. Dérivés de 3,4-diaryloxazolone caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I):



Formule (I)

dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement $-NH_2$

A représente :

- un cycle phényle
- un cycle pyridine

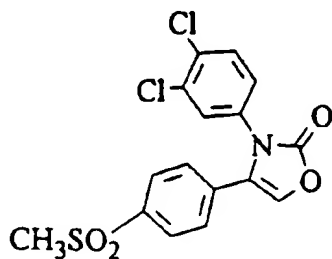
R' représente :

- l'atome d'hydrogène
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

X_1 , X_2 et X_3 représentent indépendamment :

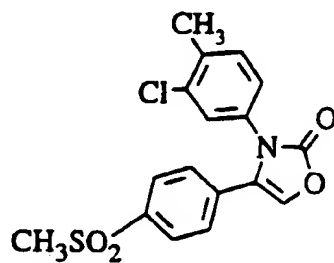
- l'atome d'hydrogène
- un atome d'halogène
- un radical trifluorométhyle
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un radical S-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone
- un groupement $-NR_1R_2$, R_1 et R_2 représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone

- un groupement $-\text{NO}_2$
 - un groupement $-\text{CN}$
 - un groupement $-\text{COOR}_3$, R_3 étant l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes
 - 5 - un groupement $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_3$, R_3 ayant la même signification que ci-dessus,
 - un groupement $-\text{NH}-\underset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{R}_3$, R_3 ayant la même signification que ci-
- dessus et Z étant l'atome de soufre ou l'atome d'oxygène
- un cycle phényle
- 10 ou encore deux d'entre eux peuvent former ensemble un groupement méthylène dioxy.
2. Dérivés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R représente le radical méthyle ou un groupement $-\text{NH}_2$.
3. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisés en ce que
- 15 A est un phényle.
4. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que X_1 représente l'atome de fluor, l'atome de chlore, un radical méthyle, X_2 représente l'atome d'hydrogène ou l'atome de chlore et X_3 représente l'atome d'hydrogène.
- 20 5. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que R' représente l'atome d'hydrogène.
6. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants :
- 3-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3H-oxazol-2-one



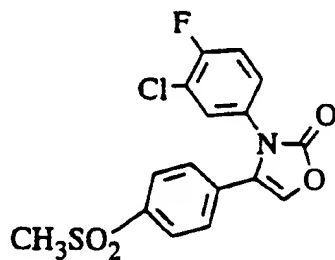
3-(3-chloro-4-méthylphényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3H-oxazol-2-one

5



3-(3-chloro-4-fluorophényl)-4-(4-méthanesulfonylphényl)-3H-oxazol-2-one

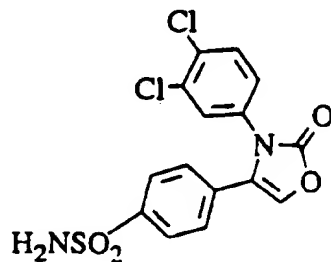
10



15

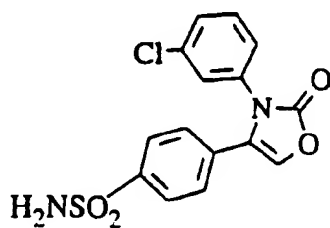
4-[3-(3,4-dichlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-oxazol-4-yl]-benzènesulfonamide

20



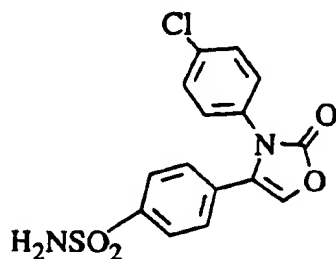
4-[3-(3-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-oxazol-4-yl]-benzènesulfonamide

25

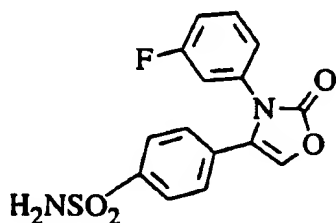


30

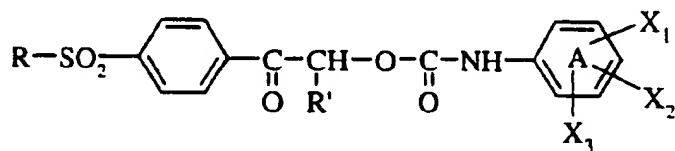
4-[3-(4-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-oxazol-4-yl]-benzènesulfonamide





4-[3-(3-fluorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-oxazol-4-yl]-benzènesulfonamide



7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce qu'il comprend la cyclisation d'un ester d'acide carbamique de formule (V)



formule (V)

dans laquelle A, X₁, X₂, X₃ et R' sont tels que définis à la revendication 1 et R représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement NH-. la dite cyclisation étant réalisée par exemple par chauffage au reflux de l'acide trifluoroacétique lorsque R représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement NH-, ou par

chauffage dans un solvant comme le diméthoxyéthane ou dans un acide comme l'acide acétique ou l'acide propionique, dans le cas où R est un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

5 8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6, incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'un
10 composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6 incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

10. Composition pharmaceutique utile dans la prévention du cancer, en particulier l'adénocarcinome, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du Stroke, l'épilepsie et la prévention du
15 travail utérin prématuré, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6, incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 8, 9 ou 10
20 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

PCT/FR 97/01491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D263/38 C07D413/04 A61K31/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 27980 A (SEARLE & CO) 8 December 1994 cited in the application see claims	1-11
E	WO 97 34882 A (GRUPO FARMACEUTICO ALMIRALL S.A. .) 25 September 1997 see the whole document	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 1997

Date of mailing of the international search report

1 8. 11. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Patent Application No

PCT/FR 97/01491

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9427980 A	08-12-94	US 5380738 A	10-01-95
		AU 6949594 A	20-12-94
		EP 0699192 A	06-03-96
		JP 8510736 T	12-11-96

WO 9734882 A	25-09-97	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No
PCT/FR 97/01491

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D263/38 C07D413/04 A61K31/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	W0 94 27980 A (SEARLE & CO) 8 décembre 1994 cité dans la demande voir revendications ---	1-11
E	W0 97 34882 A (GRUPO FARMACEUTICO ALMIRALL S.A. .) 25 septembre 1997 voir le document en entier -----	1-11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 novembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18. 11. 97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Henry, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 97/01491

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9427980 A	08-12-94	US 5380738 A	10-01-95
		AU 6949594 A	20-12-94
		EP 0699192 A	06-03-96
		JP 8510736 T	12-11-96

WO 9734882 A	25-09-97	AUCUN	
